

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POSTGRADO

**Factores de riesgo y comorbilidad cardiovascular en
artritis reumatoide en una población peruana del
Hospital Regional de Huacho:**

julio 2005-enero 2006

TESIS

para optar el título de Especialista en Reumatología

AUTOR

Hugo Alejandro Novoa Buendía

ASESOR

Armando Rojo

Lima-Perú

2007

INDICE

RESUMEN.....	
PALABRAS CLAVES.....	
INTRODUCCION.....	
CAPITULO I	
I.1 PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO	
ANTECEDENTES DEL PROBLEMA.....	
I. 2 FUNDAMENTO TEORICO.....	
I.2.1.MARCO TEORICO.....	
1.2.2. FORMULACION DEL PROBLEMA.....	
I.2.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION.....	
I.2.3.1 OBJETIVOS GENERALES.....	
I.2.432 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	
1.2.4 JUSTIFICACION E IMPORTANCIA DEL PROBLEMA.....	
CAPITULO II	
METODOLOGIA.....	
II. 1 TIPO DE ESTUDIO.....	
II. 2 MUESTRA DE ESTUDIO.....	
II. 3 VARIABLES DEL ESTUDIO.....	
II. 4 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.....	
II. 5 TECNICAS Y METODO DE TRABAJO.....	
II. 6 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.....	
II. 7 PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS:.....	
CAPITULO III	
ASPECTOS ETICOS.....	
CAPITULO IV	
RESULTADOS.....	
CAPITULO V	
DISCUSIÓN.....	

CAPITULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....

VI. 1 CONCLUSIONES.....

VI.2 RECOMENDACIONES.....

ANEXOS.....

CAPITULO VII

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....

INTRODUCCION

CAPITULO I

PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

1.1 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica, de etiología desconocida, que frecuentemente lleva a discapacidad, reduciendo la calidad de vida del paciente¹.

Una de las características que se ha estudiado en la población de pacientes con artritis reumatoide es que tienen una expectativa de vida reducida cuando se compara con la población general. La muerte por causa cardiovascular se considera la causa principal de mortalidad en pacientes con artritis reumatoide en los cuales aproximadamente el 50% de las muertes, son debidas a esta causa.

La comorbilidad cardiovascular es difícil de valorar por su tendencia de permanecer silente, por esta razón es importante determinar su prevalencia a fin de disminuir la mortalidad. Según diversos estudios, la prevalencia de la comorbilidad cardiovascular (en Europa y EEUU) varía entre 25-35% (2,4).

1.2 FUNDAMENTO TEORICO

1.2.1 MARCO TEORICO

Estudios realizados han demostrado que los rangos de mortalidad en pacientes con artritis reumatoide son mayores que en la población general, y que la comorbilidad cardiovascular es la principal causa de muerte en este grupo, siendo responsable de aproximadamente del 40-50%².

La mayoría de trabajos epidemiológicos sugieren que la mortalidad cardiovascular está incrementada en pacientes con artritis reumatoide, con rango de mortalidad estandarizada entre 1.3 - 5.15.¹

El riesgo de infarto de miocardio o de insuficiencia cardiaca congestiva es significativamente más alto en pacientes con artritis reumatoide que en individuos

control pareados por edad y sexo, lo que lleva a sugerir que la enfermedad cardiovascular es una manifestación extra articular de la artritis reumatoide^{3,4,5,6}.

Si los pacientes con artritis reumatoide tienen rangos incrementados de muerte por causas cardiovasculares, se debería esperar que la comorbilidad cardiovascular esté también incrementada. La comorbilidad cardiovascular es difícil de valorar porque tiene la tendencia de permanecer silente, por lo que es importante determinar su prevalencia a fin de disminuir la mortalidad.

Existe evidencia de que la principal causa de mortalidad cardiovascular en artritis reumatoide es la Enfermedad Cardíaca Isquémica (ECI)^{1,7,5,8}. La artritis reumatoide fue un predictor independiente de enfermedad cardíaca isquémica en el total de la población estudiada¹.

En la población general, la causa más común de ECI es la aterosclerosis. La alta frecuencia de enfermedad cardíaca isquémica estable, y de síndrome coronario agudo (SCA), y su relación con muerte en artritis reumatoide, puede ser explicada en base a la formación acelerada de placas ateromatosas, así como su alta inestabilidad, comparado con la población general^{9,5,10,11,12,13}.

Estudios en pacientes con artritis reumatoide han demostrado incremento en el grosor de las capas: íntima y media de arteria carótida^{9,10}. Este es un marcador temprano de aterosclerosis. McEntegart encontró que la angina pectoris fue la más prevalente en pacientes con artritis reumatoide y controles, seguido del infarto de miocardio¹⁴.

Entre los factores de riesgo denominados clásicos incluyen factores modificables como tabaquismo, diabetes, hipertensión, niveles de LDL elevados y HDL bajos, y fijos como sexo masculino^{14,1,15,12}. Juntos son causa de la mitad de los eventos coronarios. La obesidad y estilo de vida sedentaria también son importantes^{1,14}. Muchos factores nuevos han sido descritos, y pueden explicar eventos que no son explicados por los factores de riesgo clásicos. Estos incluyen a la homocisteína, factores protrombóticos y marcadores serológicos de inflamación sistémica, tales como proteína C reactiva (PCR)^{8,14,16,17,17,18}.

Los niveles de inflamación sistémica son frecuentemente mayores en pacientes con artritis reumatoide que en individuos sin ella. Marcus Snow y col¹⁹ refieren que hay evidencias de que la inflamación sistémica (“alto grado de inflamación”) es causa de la enfermedad cardiovascular acelerada en pacientes con artritis reumatoide y postula los siguientes conceptos :

- el grado de severidad de enfermedad predice la magnitud del riesgo de enfermedad cardiovascular¹⁹
- el exceso de riesgo para enfermedad cardiovascular en artritis reumatoide es mínimamente atenuado por el control de los factores de riesgo tradicionales¹⁹.
- Los marcadores de enfermedad vascular (engrosamiento de la media, la íntima carotídea y los marcadores de función endotelial) se relacionan a los marcadores de inflamación sistémica¹⁹.
- Estudios en animales sugieren que las citoquinas pro inflamatorias pueden promover la aterogénesis, mientras que la inhibición de estas retrasa el proceso¹⁹.

El tabaquismo se asocia a mortalidad cardiovascular incrementada en la población general. Los fumadores tienen elevado fibrinógeno, factor asociado a incremento de eventos cardiovasculares²⁰. Mikuls, refiere que el tabaquismo se asocia a mayor agresividad de la artritis reumatoide, manifestada por títulos elevados de factor reumatoide, presencia de nódulos reumatoides y progresión radiográfica acelerada¹. Esto sugiere que puede estar asociado a incremento de mortalidad cardiovascular^{1,21,20,21,22}.

La diabetes mellitus acelera la aterosclerosis. La enfermedad micro y macrovascular producen incremento de mortalidad entre pacientes con diabetes mellitus, además se asocia fuertemente a dislipidemia que es un fuerte promotor de aterosclerosis. La hiperglicemia puede promover la glicación no enzimática de LDL. La LDL modificada, así como la LDL oxidada, son uno de los eventos iniciales de la aterogénesis²⁰. La prevalencia de diabetes mellitus no está incrementada en artritis reumatoide, pero la resistencia a la insulina, que es promotor de aterosclerosis, se reporta en pacientes con artritis reumatoide^{1,20}.

La hipertensión arterial constituye un factor de riesgo independiente para eventos coronarios. El sexo masculino y el estado posmenopáusico aumentan el riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria. Las mujeres premenopáusicas tienen niveles elevados de HDL en comparación a hombres de la misma edad. Se sugiere que los estrógenos tendrían un efecto vasculoprotectivo en premenopáusicas²⁰.

Los pacientes con artritis reumatoide parecen tener riesgo para desarrollar hipertensión arterial (HTA). Kroot estudió la comorbilidad en una cohorte de 186 pacientes con artritis reumatoide temprana, encontró que 27% tenía por lo menos una comorbilidad, y dentro de ellas, la hipertensión arterial fue la más frecuente seguido de angina pectoris.¹

En la población general, el riesgo de eventos vasculares tiene relación directa con niveles de LDL, e indirecta con niveles de HDL. La dislipidemia parece estar relacionada a respuesta de fase aguda durante la artritis reumatoide activa, el LDL puede estar incrementado o disminuido, pero el HDL está consistentemente disminuido.^{1,4,14,23}. Los lípidos y la hipertensión arterial pueden relacionarse a obesidad y estilo de vida sedentaria, que ahora se considera factores de riesgo mayores de enfermedad coronaria.

La homocisteína es reconocida como un nuevo factor de riesgo para enfermedad cardiovascular. Existe evidencia de que es un factor de riesgo independiente potencialmente modificable para enfermedad aterosclerótica. La hiperhomocisteinemia puede mediar la disfunción endotelial, oxidación de LDL y proliferación de músculo liso vascular. La homocisteína se ha encontrado elevada en pacientes con artritis reumatoide que han usado metotrexate (MTX) y sulfasalazina a largo plazo.^{8,14,17}. Landewé reportó que el uso de MTX incrementa significativamente la mortalidad en pacientes con artritis reumatoide y aterosclerosis. La hipótesis fue que la elevación de homocisteína es exacerbada por MTX en pacientes con artritis reumatoide¹⁶. Se ha demostrado que el ácido fólico disminuye los niveles de homocisteína en población general y en pacientes con artritis reumatoide.¹⁷

El incremento de fibrinógeno ha sido relacionado con enfermedad cardíaca. Factores trombóticos fueron asociados con eventos cardiovasculares en una cohorte sueca de pacientes con artritis reumatoide seropositiva¹. Mc Entegart encontró que los pacientes con artritis reumatoide tenían significativamente elevado fibrinógeno.¹⁴

La proteína C reactiva (PCR) ha sido identificada como un nuevo factor de riesgo independiente para aterosclerosis. Se ha demostrado que predice eventos cardiovasculares con o sin enfermedad cardiovascular conocida. La PCR puede estar elevada como parte de la respuesta de fase aguda en la injuria vascular. Existe evidencia de que existe relación inversa entre niveles de PCR y HDL, demostrado en pacientes con artritis reumatoide activa no tratada^{5,16,19,24}

Wällberg-Jonsson encontraron que la velocidad de sedimentación globular elevada, se asocia a eventos cardiovasculares¹.

La pericarditis es frecuente y puede darse en 10-50% de pacientes, especialmente los que presentan nódulos subcutáneos²⁰. Las válvulas cardíacas pueden estar afectadas por la inflamación, que en algunos casos puede llevar a regurgitación valvular de importancia clínica²⁰.

DiFranco reportó que en pacientes con artritis reumatoide sin evidencia de enfermedad cardíaca de fondo, se encontró significativa falla en el llenado del ventrículo izquierdo (disfunción diastólica)¹. Cindas encontró en su estudio que la heterogenicidad en la repolarización y la disfunción diastólica son comunes en pacientes con artritis reumatoide²⁵.

1.2.3. FORMULACION DEL PROBLEMA

La artritis reumatoide es una de las enfermedades reumáticas más frecuentes, y la aterosclerosis, es la primera causa de muerte e incapacidad en el mundo desarrollado. Son factores de riesgo cardiovascular, especialmente de aterosclerosis, el tabaquismo, diabetes mellitus, dislipidemia e hipertensión arterial. Como consecuencia directa de la aterosclerosis puede ocurrir infarto de miocardio, que es uno de los eventos cardiovasculares más comunes en los países industrializados. En los Estados Unidos de América, la tasa de mortalidad, por infarto de miocardio, llega a 30%²⁰.

En la población general, la causa más común de enfermedad cardíaca isquémica es la aterosclerosis³. y la mortalidad por causa cardiovascular es alta entre los pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con artritis reumatoide tienen morbilidad incrementada de origen cardiovascular, como se ha demostrado en numerosos estudios a nivel mundial^{1,20,26}. Los factores de riesgo tradicionales y los denominados nuevos factores de riesgo están involucrados en la génesis de la aterosclerosis, causa principal de la morbilidad, y entre 40 a 50% de las muertes en pacientes con artritis reumatoide son de origen cardiovascular^{1,20,27}.

Cuando mencionamos compromiso cardiovascular, se incluye también el daño cerebrovascular, renal y vascular periférico, pero por razones metodológicas nos centramos en investigar solo los aspectos cardíacos, por lo que solo se consideraron las variables en relación a esto.

El presente estudio descriptivo-retrospectivo busca determinar los factores de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular en una población peruana con artritis reumatoide, población 100% de raza mestiza, a diferencia de otras series publicadas de otros países ,donde los pacientes son predominantemente de raza blanca o amarilla (Solomon¹¹ Yong Beom Park¹⁰, Chung¹¹).

1.- ¿ Cuales son los factores de riesgo que incrementan el riesgo para enfermedad cardiovascular en los pacientes con artritis reumatoide del Hospital Regional de Huacho entre julio 2005-enero 2006?

2.- ¿Cuál es la comorbilidad que incrementa el riesgo para enfermedad cardiovascular en pacientes los pacientes con artritis reumatoide del Hospital Regional de Huacho entre julio 2005-enero 2006?

1.2.4 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION

1.2.4.1. OBJETIVO GENERAL

1.- Determinar los factores de riesgo, que incrementan el riesgo para enfermedad cardiovascular, en una población de pacientes con artritis reumatoide del Hospital Regional de Huacho.

2.- Determinar la existencia de comorbilidad, que contribuya a incrementar los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide de la población señalada.

1.2.4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

1.2.4.2.1 Establecer la presencia de factores de riesgo cardiovascular: hiperglicemia, dislipidemia, sobrepeso, obesidad, PCR elevada, hiperhomocisteinemia y fibrinógeno elevado.

1.2.4.2.2 Valorar la presencia de comorbilidad que incremente el riesgo para enfermedad cardiovascular: hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipotiroidismo.

1.2.4.2.3 Establecer si las alteraciones halladas en el electrocardiograma y la ecocardiografía se incrementan con la presencia de factores de riesgo.

1.2.4.2.3 Establecer la correlación entre los factores de riesgo cardiovascular y el tiempo de artritis reumatoide.

1.2.5. EVALUACION DEL PROBLEMA

1.2.6. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DEL PROBLEMA

La comorbilidad cardiovascular es la principal causa de muerte en pacientes con artritis reumatoide.

CAPITULO II

METODOLOGIA:

II. 1 TIPO DE ESTUDIO

El presente trabajo es descriptivo-retrospectivo

II.2 MUESTRA DE ESTUDIO

Universo: estuvo constituido por los pacientes atendidos en el consultorio externo de Reumatología del Hospital Regional de Huacho-MINSA (95 pacientes) , entre Julio 2005 y Enero del 2006.

II.3 VARIABLES DEL ESTUDIO

- Sexo: Femenino o Masculino
- Peso: en Kilogramos
- Índice de Masa Corporal (IMC), menor 18 desnutrición, 18-25 normal, 25-27 sobrepeso, mayor 27 Obesidad.
- Diabetes Mellitus: historia de diabetes, necesidad de antidiabéticos, o glicemia en ayunas mayor de 126 mg/dl (42)
- Hipertensión arterial: Historia de hipertensión diagnosticada con presión arterial sistólica mayor de 140 mm/Hg o presión arterial diastolica mayor de 90 mm/Hg en por lo menos 2 ocasiones y uso actual de terapia antihipertensiva farmacológica (42)
- Hipotiroidismo
- Hipertiroidismo
- Tabaquismo 1: paquetes por año (pack years), que es equivalente a 20 cigarrillos fumados por día por un año. (44)
- Tabaquismo 2: historia de consumo de tabaco en el pasado. Categorías
 - actual : consumo de tabaco dentro de(1) mes de la evaluación.
 - reciente : no consumo de tabaco dentro de 1 mes y 1 año al momento de la evaluación.
 - antiguo : no consumo de tabaco mayor de 1 año al momento de la evaluación.
 - Nunca ha consumido tabaco.(42)

En los análisis consideraremos los siguientes valores normales

- Colesterol Total : mayor de 200 mg/dl. (método enzimático)
- Colesterol HDL : menor de 40 mg/dl. (método enzimático)
- Colesterol LDL : mayor o igual de 130 mg/dl. (método enzimático)

- Triglicéridos : mayor de 150 mg/dl. (método enzimático)
- Fibrinógeno : VN 200-400 mg/dl (congelación)
- Homocisteína sérica : 5 - 18 nmol/ml (turbidimetría)
- Proteína C reactiva : 0.0- 0.5 u/ml (aglutinación)
- Velocidad de sedimentación globular : hombres 7 mm/h , mujeres 13 mm/h (westerngreen).
- Glucosa sérica 70-110 mg/dl. (enzimático)

II. 4 TÉCNICA Y MÉTODO DEL TRABAJO

Técnica

Se seleccionaron las historias clínicas de los pacientes atendidos en el periodo establecido, con diagnóstico de artritis reumatoide, del servicio de reumatología del establecimiento de salud incorporado al estudio, y se solicitó el consentimiento de los pacientes con artritis reumatoide cuando acudían a su control, así mismo se les realizó exámenes clínicos y de laboratorios complementarios.

Recolección de datos

Se estructuró una ficha para el recojo de datos de las historias clínicas de los pacientes, que aceptaron que sus datos fueran tomados para participar en el estudio, se excluyeron las historias clínicas que contenían los criterios de exclusión. Durante el periodo se les ha realizado evaluación clínica reumatológica y cardiovascular, de laboratorio y de imágenes.

En la evaluación reumatológica se utilizó el DAS28 (Disease Activity Score) que incluye el recuento de 28 articulaciones tumefactas y dolorosas además de la velocidad de sedimentación globular. Además se utilizó el Health Assessment Questionnaire (HAQ) versión peruana. En la evaluación cardiovascular, realizada por médicos cardiólogos, se incluye además electrocardiograma y ecocardiografía.

Se completa la evaluación con exámenes de laboratorio que incluyen: glicemia, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, fibrinógeno, homocisteína, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, factor reumatoide cuantitativo, y evaluación radiográfica, que incluye radiografía de manos y

pies, en búsqueda de enfermedad erosiva. Ver ficha de recolección de datos en la sección de anexos.

II. 5 CRITERIOS DE INCLUSION Y DE EXCLUSION

La selección de las historias clínicas a ser analizadas, se realizó según los criterios de inclusión y de exclusión.

II.5.1 CRITERIOS DE INCLUSION

- Historias en las que figuraba los criterios de clasificación para artritis reumatoide ACR 1987.
- Historias de pacientes cuyas edades fueran entre los 18 a 55 años.
- Pacientes cuyo tratamiento no incluyera dosis mayores de 10 mg de prednisona cada día.

II.5.2 CRITERIOS DE EXCLUSION

- Si en la historia clínica no se consignaba los criterios de clasificación para artritis reumatoide ACR 1987.
- Historia de pacientes mayores de 55 años de edad, por incrementar la posibilidad de riesgo cardiovascular.
- Si en la historia clínica figuraba dosis mayores de 10 mg en el tratamiento de la artritis reumatoide.
- Enfermedad cardiovascular diagnosticada o presente antes del diagnóstico de artritis reumatoide.

II.6 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Para el análisis estadístico se estructuró una base de datos, y el análisis estadístico se realizó aplicando el análisis de varianza (ANOVA).

CAPITULO III

III. 1.- ASPECTOS ETICOS

Se ha utilizado un consentimiento informado, en donde los pacientes autorizan el uso de los datos obtenidos de las historias clínicas, donde se expresa un compromiso de confidencialidad. (anexo 3).

CAPITULO IV

RESULTADOS

Se revisaron las historias clínicas de 164 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, de los cuales 95 cumplieron con los criterios de inclusión y de exclusión.

Las historias clínicas seleccionadas muestran que las pacientes mujeres son 85 (89.47), mientras que los hombres son 10 (10.53). De los 69 pacientes mayores de 40 años (40-55 años) 63 son mujeres, de las cuales se obtuvo el dato de fecha de última regla en 52, y de ellas 24 estaban en menopausia (considerando como menopausia a un año de no presentar menstruación), mientras que solo una paciente menor de 40 años presentó menopausia, sin causa que halla sido estudiada. El rango de edad en los pacientes varones fue de 30 a 55 años , y en las mujeres de 20 a 55 años. Utilizando el índice de masa corporal se encontró, según la clasificación planteada, que 27.36% de pacientes tenían sobrepeso (24 mujeres y 2 hombres) y 29.47% obesidad (26 mujeres y 2 hombres). Solo una paciente presentaba desnutrición. En la tabla número 1 se describe las variables edad, talla, peso y relación peso/talla según IMC.

Tabla N° 1

Variables Físicas de los pacientes con Artritis Reumatoide del Hospital Regional de
Huacho-MINSA, Julio 2005 y Enero del 2006.

Variables	Mujeres		Hombres		Total	
	Promedi	Rango	Promedi	Rango	Promedi	Rango
Edad (a)	43.61	20-55	43.98	30-55	44.27	20-55
Talla (m)	1.50	130-1.60	1.60	1.48-1.70	1.51	1.30-1.70
Peso (kg)	56.63	35.5-85.0	65.95	57-79	57.94	35.5-85
Índice de masa corporal (IMC)	26.06	16.9-39.26	24.85	23.69-26.02	26.12	16.9-39.26

Tabla N° 2

Actividad de enfermedad , repercusión anatómica y estado funcional de los pacientes
con artritis reumatoide del Hospital Regional de Huacho-MINSA,
Julio 2005 y Enero del 2006.

Característica	Mujeres		Hombres	
Factor Reumatoide	Número	%	Número	%
mayor de 8 UI/ml	84	98.83	08	80.00
menor de 8 UI/ml	1	1.17	2	20.00
Rigidez matutina				
menor de 60 minutos	32	37.6	2	20.00
mayor de 60 minutos	53	62.4	8	80.00
Proteína C Reactiva				
Positiva	70	82.3	8	80.00
Disease Activity Score 28				
Mayor 5.1	17	20.00	3	30.00
Erosiones				
Manos y pies				
Presentes	23	27.05	3	30.00
Ausentes	64	72.95	7	70.00

El factor reumatoide fue positivo en 92 (96.84%) pacientes. 82.10% pacientes tuvieron PCR elevada y 23 (24.21%) pacientes presentaron erosiones en manos y/o pies. El promedio del HAQ fue 1.61, siendo en las mujeres 1.85 (0-3), y en los hombres 1.48(0-3). El promedio de la velocidad de sedimentación globular fue 42.1(0-72) en las mujeres y de 35.6 (0-42) en los hombres. La rigidez matutina promedio fue 0.6 horas, con un rango que va de cero a cuatro horas, como se muestra en la tabla N° 2.

Tabla N° 3

Resultado del Perfil Lipidico realizado a los pacientes con artritis reumatoide del Hospital Regional de Huacho-MINSA, Julio 2005 y Enero del 2006

Perfil Lipídico	Mujeres		Hombres		Total	
	N(%)	E(%)	N(%)	E(%)	N(%)	E(%)
Colesterol Total	56(65.88)	29(34.12)	8(80)	2(20)	64(67.28)	31(32.63)
Colesterol LDL	52(61.17)	33(38.83)	6(60)	4(40)	58(61.05)	37(38.95)
Triglicéridos	55(64.70)	30(35.30)	6(60)	4(40)	61(64.21)	34(35.79)

En relación al perfil lipidico, 35 (32.63%) presentaron colesterol total elevado, de los cuales 29 fueron mujeres y 2 fueron hombres. 36 (38.95%) presentan colesterol LDL elevado y 34 (35.79%) triglicéridos elevados.

Tabla N°4

Resultado de la evaluación de los factores de riesgo bioquímicos para enfermedad cardiovascular en los pacientes con artritis reumatoide del Hospital Regional de Huacho-MINSA , Julio 2005 y Enero del 2006

Factor de riesgo		Mujeres		Hombres		Total	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
Glucosa	normal	80	94.11	7	83.33	87	91.58
	elevada	5	5.89	3	16.66	8	8.42
Fibrinógeno	normal	68	80.00	6	58.33	74	77.89
	elevado	17	20.00	4	41.66	21	22.11
Homocisteína	normal	25	81.57	3	75.00	28	80.00
	elevada	6	18.42	1	25.00	7	20.00

Dentro de los factores de riesgo bioquímicos, se encontró que 8 (8.42%) presentaron hiperglicemia, 21(22.11%) fibrinógeno elevado, y de los 35 pacientes en que se realizaron examen de homocisteína, 7 (20.00%) la tuvieron elevada (pacientes 6, 15,

45, 48, 59, 77 y 88 según numeración en la base de datos) (Tabla N° 4). El paciente 6 además de homocisteína, tuvo PCR positiva, colesterol LDL elevado, colesterol HDL bajo y trastorno a nivel del nodo sinusal. El paciente número 15 presenta obesidad, PCR positiva, colesterol LDL elevado y arritmia supraventricular. El paciente número 45 presenta obesidad, PCR positiva, fibrinógeno elevado e insuficiencia mitral leve. El paciente 48 presenta sobrepeso, PCR positiva, colesterol total elevado, triglicéridos elevados y disfunción diastólica. El paciente 59 presenta glicemia elevada, HTA y fibrilación auricular. El paciente 77 presenta colesterol LDL elevado, pericarditis leve y extrasístoles. El paciente 88 presenta sobrepeso, PCR positiva, colesterol LDL elevado, colesterol HDL disminuido, triglicéridos elevados, insuficiencia cardíaca.

En 10 pacientes (10.28%), se encontró hipertensión arterial. En 3 (3.15%) se encontró diabetes mellitus, y en 3 (3.15%) se encontró hipotiroidismo.

Entre las mujeres se encontró que el 34.11% presentó dos factores de riesgo cardiovascular, el 35.29% tres factores de riesgo y un 14.12% cuatro o más factores de riesgo.

Se comparó la presencia de factores de riesgo entre los hombres y mujeres, y se encontró mayor presencia de factores de riesgo en las mujeres en relación a los hombres ($p=0.0203$) luego de aplicar el ANOVA, a los datos de la tabla N° 5.

Tabla N° 5

Numero de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular según genero en los pacientes con Artritis Reumatoide del Hospital Regional de Huacho-MINSA, Julio 2005 y Enero del 2006

Numero de factores de Riesgo	Mujeres		Hombres		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
Ninguno	7	8.24%	2	20.0%	9	9.47%
Uno	7	8.24%	2	20.0%	9	9.47%
Dos	29	34.11%	1	10.0%	30	31.58%
Tres	30	35.29%	3	30.0%	33	33.73%
Mayor o igual a 4	12	14.12%	2	20.0%	14	14.74%
TOTAL	85	100.0%	10	100.0%	95	100.0%

En la tabla número 6 se describe el número y porcentaje de pacientes con resultado normal y anormal en el electrocardiograma en relación al número de factores de riesgo. Aplicando el ANOVA se obtiene un $P=0.341$, lo que significa que a mayor cantidad de factores de riesgo, no existe mayor probabilidad de obtener resultado anormal en el electrocardiograma.

Tabla N° 6

Numero de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular según y resultado del electrocardiograma en los pacientes con Artritis Reumatoide del Hospital Regional de Huacho-MINSA _Julio 2005 y Enero del 2006.

Número de factores de Riesgo	Normal		Anormal		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
Ninguno	4	44.44%	5	55.56%	9	100.00%
Uno	4	50.00%	4	50.00%	8	100.00%
Dos	12	41.38%	17	58.62%	29	100.00%
Tres	13	39.39%	20	60.61%	33	100.00%
Mayor o igual a 4	5	31.25%	11	68.75%	16	100.00%
TOTAL	38	40.00%	57	60.00%	95	100.00%

En la tabla número 7 se observa el número de pacientes con resultado normal y anormal en la ecocardiografía, en relación al número de factores de riesgo presentes. Al aplicar el ANOVA se obtiene un $P=0.038$, lo que significa que a mayor cantidad de factores de riesgo, mayor probabilidad de obtener un resultado anormal en la ecocardiografía.

Tabla N° 7

Numero de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular según y resultado del
ecocardiografia en los pacientes con Artritis Reumatoide del Hospital Regional de
Huacho-MINSA Julio 2005 y Enero del 2006

Numero de Factores	Normal	Anormal	Total
Ninguno	2	5	7
Uno	4	5	9
Dos	7	15	25
Tres	6	18	26
Mayor o igual a 4	3	15	18
Total	22	58	80

En la tabla número 8 se puede observar el número de factores de riesgo según los grupos de edad. Al aplicar el ANOVA se obtiene un $P=0.0614$, lo que significa que el número de factores de riesgo no se incrementa con el aumento de la edad (hasta los 55 años).

Tabla N°8

Numero de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular según edad en los
pacientes con Artritis Reumatoide del Hospital Regional de Huacho-MINSA,
Julio 2005 y Enero del 2006

Numero de Factores de Riesgo / grupos de edad	18-20	> 21 – 30	> 31 – 40	> 41 - 50	51 – 55
Ninguno	0	0	3	4	2
Uno	5	1	1	0	0
Dos	0	3	07	10	8
Tres	0	2	3	15	13
Mayor o igual a 4	0	0	1	5	12
TOTAL	5	6	15	34	35

En la tabla número 9 se presenta el número de pacientes en relación al tiempo de enfermedad, para cada factor de riesgo. En conjunto, los factores de riesgo, no se incrementan con el tiempo de enfermedad, en este grupo, $P= 0.1257$.

Tabla N° 9

Correlación entre los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y el tiempo de enfermedad de artritis reumatoide en los pacientes del Hospital Regional de Huacho-MINSA,
Julio 2005 y Enero del 2006

Factores de Riesgo/ Tiempo de enfermedad	<= 1	>1 – 2	> 2 – 5	>5 – 10	>10	Total
FR (+)	16	15	21	23	17	92
DAS 28>5.1	4	4	7	3	2	20
PCR (+)	12	12	22	21	11	78
CT Elevado	2	6	6	9	8	31
HDL Bajo	1	4	5	10	6	26
LDL Elevado	3	7	10	10	7	37
TG Elevado	0	7	8	11	8	34
Fibrinógeno	2	5	5	6	3	21
Glucosa	0	0	2	2	4	8
Sobrepeso	1	3	6	6	10	26
Obesidad	2	7	10	3	6	28
Homocisteína	0	0	2	3	2	7

CAPITULO V

DISCUSIÓN:

95 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, en su mayoría mujeres (89.47%). Se consideró como edad máxima 55 años, para así disminuir el incremento de la morbimortalidad cardiovascular asociada al incremento de la edad. Se consideró la edad de menopausia entre las mujeres incluidas en este estudio. La menopausia es un estado en el que la protección contra eventos cardiovasculares (principalmente asociados a aterosclerosis) disminuye. Hay que considerar que el tiempo de menopausia en la mayoría de pacientes de este grupo no es prolongado, rango 0.5-10 años.

En 91.76% de mujeres, y en 80% de hombres, se encontró por lo menos un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular, lo que indica, por lo menos en este estudio, la alta frecuencia con la que se puede encontrar un factor de riesgo en pacientes con diagnóstico artritis reumatoide.

En el cuadro número 10 se comparan los datos obtenidos en nuestro estudio con otros estudios similares, realizados por Solomon, Yong¹⁸ y Chung¹¹.

CUADRO N° 10

<i>Variables estudiadas</i>	Solomon	Yong	Chung	Novoa
Número de pacientes	287	53	71	95
Edad	56.1	55	58	44.27
Índice de Masa Corporal	25.8	23.5	27	26.12
Raza (%)				
Blanca	93.7		84.5	
Mestiza				100
Tabaco (%)	19.2	0	0	0
Post menopausia (%)	81.9	---	---	----
Predinisona <10 mg (%)	---	60	----	100
Duración de la enfermedad (meses)	----	49.9	---	57.3
M-HAQ	----	1.2 (0-3)	0.5 (0.3)	1.61 (0.3)
Rigidez matutina (minutos)	----	45.4		54.79
Factor Reumatoide Positivo (%)	---	91	77.3	97.19
VSG	----	41.1	19	39.08
Antecedente familiar de enfermedad coronaria %	----	30.4	27.1	----
Colesterol Total	218	200.7	189	156.13
Colesterol HDL	58	55.4	45.5	41.31
Colesterol LDL	125	122.5	114.5	108.5
Triglicéridos	118	114.4	115	139.3
Homocisteína	10.8	11.27	10.8	11.56
Fibrinogeno	368	----	----	309.4
Proteína C Reactiva	0.98	1.75	0.83	2.45
DAS 28	---		3.4	4.10
Hipertensión arterial (%)	31.4	15.09	67.6	10.28
Diabetes Mellitus (%)	4.8	3.77	----	3.15

Un dato saltante, es la diferencia clara en el aspecto racial. Mientras en los estudios de Solomon y Chung, en gran porcentaje los pacientes son de raza blanca, en nuestro estudio los pacientes son en su totalidad de raza mestiza. Hecho que puede ser motivo de investigación, en búsqueda de diferencias raciales, más adelante.

Según Mcentegart¹⁴ y Cisternas¹, la obesidad y el sobrepeso están involucradas en la génesis de la aterosclerosis. En nuestro estudio se encuentra que hasta 56% de pacientes tienen (en combinación) sobrepeso y obesidad.

En el cuadro comparativo se observa que el IMC promedio es similar en todos los grupos, presentando sobrepeso en el promedio, en tres de ellos, siendo mayor en el grupo de pacientes con artritis reumatoide establecida de Chung¹¹. En nuestro grupo de pacientes, esto puede estar relacionado al hábito alimenticio predominante, a base de carbohidratos y grasas, y a la vida sedentaria a consecuencia de las secuelas de la artritis y por la falta de hábito para realizar actividad física (datos obtenidos en la ficha de recolección de datos-item “otros”).

La dislipidemia, se ha asociado ampliamente con aterosclerosis, según confirman Crowson¹⁶, del Rincón¹² y Mcentegart¹⁴. En el presente estudio se encuentra que en más de 30% de pacientes se presenta colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos elevados, y HDL disminuido. En promedio todos los valores de colesterol y triglicéridos son normales, al igual que en las series descritas en el cuadro que precede, excepto en la serie de Solomon¹¹ donde el colesterol total promedio está elevado.

Los pacientes incluidos en el estudio, según los criterios de inclusión y exclusión, presentan criterios de enfermedad activa. En porcentaje alto presentan PCR positiva (82.10%), asociada a poliartritis, rigidez matutina promedio cercana a la hora de duración, VSG elevada promedio mayor de 39.8 mm/h, y presencia de factor reumatoide positivo en 92 de los 95 pacientes. En los pacientes de Solomon y de Chung, la PCR promedio no fue alta, mientras que en el grupo de Yong si fue elevada, pero no como en nuestro grupo, donde el promedio fue más alto que en los otros grupos, debido probablemente, a que los pacientes no tuvieron control o diagnóstico adecuados previo al estudio.

Hay que considerar que hasta 35% de pacientes fueron diagnosticados entre los seis meses y un año de haberse iniciado los síntomas, y aproximadamente 10% después de los 12 meses. Además un 20% de pacientes con diagnóstico establecido no tenían tratamiento adecuado o con cumplimiento parcial del mismo, lo que incrementó el porcentaje de pacientes con enfermedad activa. Como se observa en el cuadro número 6, los valores promedio del HAQ, escala visual análoga del dolor (EVAD), rigidez

matutina, PCR, DAS-28, positividad del FR, son mayores en nuestro grupo, en comparación con las otras series, donde los pacientes incluidos tienen diagnóstico y/o tratamiento más precoz y regular.

En nuestro estudio las mujeres presentan mayor probabilidad de presentar factores de riesgo, al compararse con los hombres ($p=0.0203$). Cabe mencionar que el 89.47% de pacientes son mujeres.

Los resultados del electrocardiograma y la ecocardiografía han sido catalogados como normales y anormales. Dentro de los hallazgos anormales en los pacientes del estudio se describen trastornos de repolarización ventricular, bloqueos de rama, trastorno del nodo sinusal, extrasístoles, arritmias supraventriculares, hipertensión pulmonar, derrame pericárdico, insuficiencia o estenosis valvular, insuficiencia cardíaca, disfunción sistólica y diastólica. Todas estas alteraciones pueden presentarse en forma primaria o secundaria a otras patologías, pero en los pacientes de nuestro estudio se encuentra que una mayor cantidad de factores de riesgo, es más probable encontrar una anormalidad en la ecocardiografía ($P=0.0380$), mas no en el electrocardiograma $P=0.3415$. Estos datos pueden ser posteriormente comparados, en una ampliación del estudio, al obtener resultados de electrocardiograma y ecocardiografía en una población control sin enfermedad inflamatoria sistémica. De acuerdo con éste hallazgo, Mikuls¹ describe eventos cardiovasculares en pacientes con artritis temprana (menor de 1 año) y Yong Beom Park²⁷, describe dislipidemia temprana en pacientes con artritis reumatoide no tratada. Se observa en nuestro estudio y en las series de Yong Beom Park¹⁰ y Chung¹¹, que el promedio del tiempo de enfermedad es elevada (mayor de 4 años). No se encuentra que a mayor edad se presenten mayor cantidad de factores de riesgo ($p=0.0614$), seguramente influenciado por el hecho de que la edad máxima para ingresar al estudio fue de 55 años.

No se encontró consumo de tabaco en nuestro grupo, al igual que en los grupos de Yong y Chung. Considerando el bajo porcentaje de pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus, los llamados factores de riesgo tradicionales, fueron poco frecuentes en este grupo de pacientes con artritis reumatoide.

Sólo 35 pacientes se realizaron dosaje de homocisteína, debido a su elevado costo. De ellos, 7 (20%) la tuvieron elevada. Todos los pacientes con homocisteína elevada,

presentan otros factores de riesgo, además hallazgos anormales en electrocardiograma y ecocardiografía, como se describe en la sección de resultados. A pesar de ser pocos los pacientes que se realizaron el dosaje de homocisteína, y bajo el porcentaje de pacientes con resultado positivo, se observa que todos tienen alteraciones en el electrocardiograma y/o en la ecocardiografía. Esto no implica que necesariamente sea consecuencia de la homocisteína elevada, pero de acuerdo con la bibliografía citada, contribuye a que se desarrolle morbilidad cardiovascular, aunque en todos no se presentaron manifestaciones clínicas de enfermedad al momento de realizar el presente estudio..

Landewe¹⁶ y Clarke²⁸ demuestran que la homocisteína pueden incrementarse en pacientes tratados con metotrexate y sulfasalazina, y que la homocisteína elevada es un factor de riesgo cardiovascular independiente para enfermedad cardiovascular. Sólo dos pacientes (de los 7 que tuvieron homocisteína elevada), al momento de ingresar al estudio, tomaban metotrexate, en dosis que no superaban los 10 mg semanales.

El fibrinógeno está elevado en más de 22% de pacientes, y al igual que la homocisteína, está considerado como nuevo factor de riesgo cardiovascular.

La hipertensión arterial(10.28%) y la diabetes mellitus(3.15%) , que a su vez actúan como factores de riesgo, se presentan en porcentaje bajo en nuestra serie, a diferencia de otras series, como la de Chung¹¹ en donde la hipertensión arterial supera el 60% entre los pacientes con artritis establecida.

Algunos, factores de riesgo, al ser analizados individualmente, se encuentran elevados al incrementarse el tiempo de enfermedad (colesterol total elevado, triglicéridos elevados, glicemia elevada y sobrepeso), pero al ser analizados en conjunto, no se incrementan con el tiempo de enfermedad ($P= 0.1257$). Esto concuerda con los hallazgos de diversos autores, en los que los factores de riesgo y la morbilidad cardiovascular, se pueden encontrar en pacientes con artritis temprana, y no solo, como se podría suponer, en pacientes con enfermedad de larga data.

Este estudio es un primer paso para realizar estudios más detallados y con mayor número de pacientes, que permitan comparar pacientes con artritis reumatoide y pacientes sin enfermedad inflamatoria sistémica. Además permite conocer, de forma inicial, cual es el perfil cardiovascular de pacientes peruanos con artritis reumatoide.

CAPITULO VI

VI.1 CONCLUSIONES

- Factores de riesgo tradicionales, como sobrepeso, obesidad, colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos se encuentran elevados en este grupo de pacientes, así como el colesterol HDL disminuido.
- Nuevos factores de riesgo, como PCR, fibrinógeno se encuentran elevados en este grupo de pacientes.
- Los hallazgos anormales en la ecocardiografía, se incrementan a medida que se incrementa el número de factores de riesgo.
- los hallazgos anormales en el electrocardiograma, no se incrementan a medida que se incrementa el número de factores de riesgo.
- Comorbilidades, como HTA, diabetes mellitus e hipotiroidismo, no se encuentran elevadas en este grupo.
- Algunos factores de riesgo como colesterol total elevado, triglicéridos elevados, glicemia elevada y sobrepeso se incrementan a medida que el tiempo de enfermedad (AR) es mayor.
- El tabaquismo fue inexistente.

VI.2 RECOMENDACIONES

- La presión arterial, debe ser medida en cada control, en búsqueda de HTA.
- Evaluar con frecuencia glicemia, colesterol total-HDL-LDL, triglicéridos, fibrinógeno, homocisteína.
- Debe realizarse diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado de la enfermedad, para anular o disminuir el proceso inflamatorio sistémico, causa principal de la morbimortalidad cardiovascular.

CAPITULO VII

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA

-
- 1.- Ted R. Mikuls MD,MSPH. Rheumatoid Arthritis. Comorbidity in Rheumatoid Arthritis. Rheumatic Disease Clinics of North America.2001, Vol 27 N° 2.
 - 2.- Nicola Goodson, MRCP. Coronary artery disease and rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol 2002, 14;115-120
 - 3.- G. D. Kitas and N. Erb. Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis- Editorial , Rheumatology 2003;42:607-613.
 - 4 .- Banks MJ, Flint J, Bacon PA, Kitas PD. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for ischaemic heart disease. Arthritis Rheum 2000; 43 (suppl 9) S385.
 - 5.- Naveed Sattar, Iain B. McInnes. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potencial mechanisms and solutions. Current Opinion in Rheumatology 2005, 17; 286-292.
 - 6.- Paulo J. Nicola, Hilal Maradit-Kremers, Véronique L. Roger, Steven J. Jacobsen. The risk of congestive Heart Failure in rheumatoid arthritis. A population-based study over 46 years. Arthritis and Rheumatism,2005 vol 52, N° 2 , pp 412-420
 - 7.- Kroot EJJA, van Gestel AM. Chronic comorbidity in patients in early rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2001, 28:1511-1517

8.- N Erb, AV Pace, KMJ Douglas, MJ Banks, GD Kitas. Risk assessment for coronary heart disease in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Scand J Rheumatologic* 2004; 33:293-299.

9.- Jonsson SW, Backman C, Johnson O. Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term in rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2001; 28:2597-602

¹⁰.- Yong-Beom Park, Chul-Woo Ahn, Hyon K. Choi, Seung-Hoon Lee. Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. Morphologic Evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis and Rheumatism*, 2002, vol 46, num 7, pp 1714-1719.

11.- Cecilia P. Chung, Annette Oeser, Paolo Raggi, Tebeb Gebretsadik. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis and Rheumatism* 2005, vol 52 num 10, pp 3045-3053.

12.- Inmaculada del Rincón, Gregory L Freeman, Roy W Haas, Daniel H. O Leary, Agustín Escalante. Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. *Arthritis and Rheumatism* 2005 ,Vol 52, N° 11, pp 3413-3423

13.- P. A. Bacon, R J Stevens, D M Carruthers, S P Young, G D Kitas. Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmunity Reviews* 1 (2002) 338-347.

15.-Cynthia S. Crowson, Paulo J. Incola, Hilal Maradit Kremers, W. Michael O Fallon. How Much of the increased incidence of heart failure in rheumatoid arthritis is attributable to traditional cardiovascular risk factors and ischemic heart disease?. *Arthritis and Rheumatism* 2005, Vol 52, N 10,pp 3039-3044.

-
- 16.- Landewé RB, Van den Borne BEEM, Breedveld F. Methotrexate effects in patients with rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity. *Lancet* 2000; 355:1616-1617.
- 17.- Ole Slot. Changes in plasma homocysteine in arthritis patients starting treatment with low-dose methotrexate subsequently supplemented with folic acid. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2001; 30: 305-7.
- 18.- Inmaculada del Rincón, Ken Williams, Michael P. Stern, Gregory L. Freeman, Agustín Escalante. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis and Rheumatism* 2001, Vol 44, N 12, pp 2737-2745
- 19.- Marcus H. Snow, Ted R. Mikuls. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease : the role of systemic inflammation and evolving strategies of prevention. *Current Opinion in Rheumatology* 2005; 17: 234-241
- 20.- C Turesson, A. Jarenros, L Jacobson. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004; 63: 952-955.
- 21.- N. Goodson, J Marks, M Lunt, D Symmons. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005, 64:1595-1601.
- 22.- Hilal Maradit Kremers, Cynthia S. Crowson, Paulo J Nicola, Karla V. Ballman. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis. A population based cohort study. *Arthritis and Rheumatism* 2005, Vol 52, pp402-411.
- 23.- S Van Doornum, G McColl, I P Wicks. Atorvastatin reduces arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63: 1571-1575

-
- 24.- Andrea Doria, Pier Carlo Sarzi Puttini, Yehuda Shoenfeld. Heart, rheumatism and autoimmunity-Milan, Italy. February 5-7,2004. Autoimmunity Reviews 3(2004) 337-354.
- 25.- A. Cindas, Y. Gokce-Kutsal. QT dispersion and cardiac involvement in patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 2002; 31:22-26
- 26.- Relative risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. The American Journal of Cardiology 2002, vol 89, num 6A.
- 27.- Park Y, Lee S, Suh C. Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. Journal of rheumatology 1999; 26:1701-1704
- 28.- Clarke R, Daly L, Robinson K. Hiperhomocysteinemia : an independent risk factor for vascular disease. New England Journal of Medicine.1991;324:1149-1155.
- 30.- Marta Sanchez Martinez, Aurelio Garcia Monforte, and Javier Rivera. Survival study of rheumatoid arthritis patients in Madrid (Spain). A 9-year prospective follow-up. Scand J Rheumatol 2001;30:195–8
- 31.- Kroot EJJA, van Gestel AM. Chronic comorbidity in patients in early rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2001, 28:1511-1517
- 32.- Fauci-Braunwald-Isselbacher. Harrison-principios de medicina interna. Mc Graw Hill 2001
- 33.- Marcela Cisternas, Miguel Gutierrez, Julieta Klaassen, Ana María Acosta, Sergio Jacobelli. Cardiovascular risk factors in chilean patients with rheumatoid arthritis. J. Rheumatol 2002; 29:1619-22.
- 34- Nicola J. Goodson, Deborah P. M. Symmons, David G. I. Scott, Diane Bunn, Mark Lunt, Alan J. Silman. Baseline Levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis. A ten years

followup study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis and Rheumatism* 2005, vol 52, num 8, pp 2293-2299.

35.- N Erb, AV Pace, KMJ Douglas, MJ Banks, GD Kitas. Risk assessment for coronary heart disease in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 2004; 33:293-299.

36.-Hilal Maradit-Kremers, Paulo J. Nicola, Cynthia S. Crowson, Karla V. Ballman, Sherine E. Gabriel. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis. A population based study. *Arthritis and Rheumatism* 2005, Vol 52, N 3, pp 722-732.

37.- Inmaculada del Rincón, Ken Williams, Michael P. Stern, Gregory L. Freeman, Daniel H. O Leary, Agustín Escalante. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis and Rheumatism* 2003, vol 48, N 7, pp 1833-1840

38.- Yong-Beom Park, Hyon K Choi, Min Young Kim, Won-Ki Lee, Jungsik Song. Effects of antirheumatic therapy on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis : a prospective study. *Am J Med.* 2002; 113:188-193.

39.- Miguel A. Gonzales-Gay, Carlos Gonzales-Juanatey, William E. Ollier. Endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: influence of HLA-DRB1 alleles. *Autoimmunity Reviews* 3 (2004) 301-304

40.- Hilal Maradit Kremers, Paulo J Nicola, Cynthia S Crowson, Karia V Ballman. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis, *Arthritis and Rheumatism* 2004, Vol 50, N 11, pp 3450-3457.

41.-Anthony N DeMaria. Relative risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis.*Am J Cardiol* 2002;89(suppl):33D-38D.

42.- Christopher P. Cannon, MD, FAAC. American Collage of Cardiology key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of

patients with acute coronary syndromes. Journal of the American College of Cardiology 2001, vol 38, num 7.

43.- Eisuke Inoue, Hisashi Yamanaka, Masako Hara, Taisuke Tomatsu, and Naoyuki Kamatani. Comparison of Disease Activity Score (DAS28)- erythrocyte sedimentation rate and DAS28- C-reactive protein threshold values. Ann Rheum Dis, Mar 2007; 66: 407 - 409.

44.- P Stolt, C Bengtsson, B Nordmark, S Lindblad, I Lundberg, L Klareskog, and L Alfredsson. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis : results from a population based case-control study, using incident cases. Ann Rheum Dis, Sep 2003; 62: 835 - 841.

ANEXOS

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE

EDAD

SEXO

OCUPACIÓN

ESTADO CIVIL

TALLA (m)

PESO (kg)

INDICE DE MASA CORPORAL

ANTECEDENTES

DIABETES MELLITUS

GOTA

HIPOTIROIDISMO

HIPERTIROIDISMO

TABAQUISMO (PACK YEARS)

OTROS

TIEMPO DE ENFERMEDAD (AR)

MEDICACIÓN UTILIZADA : DOSIS Y TIEMPO

- ANTI INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS
- PREDNISONA (U OTRO CORTICOIDE ORAL)
- CLOROQUINA
- SULFASALAZINA
- METOTREXATE
- D PENICILAMINA
- SALES DE ORO
- CICLOSPORINA
- LEFLUNOMIDA
- OTRO

EVALUACIÓN CLÍNICA

PRESION ARTERIAL

FRECUENCIA CARDIACA

FRECUENCIA RESPIRATORIA

EXAMEN CARDIOVASCULAR :

ECTOSCOPIA

SIGNOS VITALES

CHOQUE DE PUNTA

AUSCULTACIÓN DE TORAX

AUSCULTACIÓN DE RUIDOS CARDIACOS-BUSQUEDA DE SOPLOS

EXAMEN REUMATOLOGICO :

HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (HAQ)

NUMERO DE ARTICULACIONES DOLOROSAS (SOBRE 28)

NUMERO DE ARTICULACIONES TUMEFACTAS (SOBRE 28)

RIGIDEZ MATUTINA

RESULTADOS DE ANALISIS DE LABORATORIO:

FACTOR REUMATOIDE

PROTEINA C REACTIVA

VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR

COLESTEROL TOTAL

COLESTEROL HDL

COLESTEROL LDL

COLESTEROL VLDL

TRIGLICÉRIDOS

GLUCOSA SÉRICA (AYUNAS)

PERFIL DE COAGULACIÓN :

TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)

TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA ACTIVADA (TTPa)

FIBRINÓGENO

IMÁGENES :

INFORME DE RADIOGRAFIA DE MANOS

INFORME DE ECOCARDIOGRAFIA

INFORME DE ELECTROCARDIOGRAMA

ANEXO 2

HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (H.A.Q)

CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN DE SALUD-VERSIÓN PERUANA

1.Vestido y arreglo personal ¿puede Usted?	SIN DIFICULTAD 0	CON DIFICULTAD 1	CON AYUDA DE OTRO 2	NO PUEDO 3
A) Sacar la ropa del ropero (Closet) y de los cajones				
B) Vestirse solo(a) incluso abotonarse, usar cierres, abrocharse?				
C) Lavarse el cabello				
D) solo si es mujer: ¿Puede abrocharse el brasier? Solo si es hombre: ¿ puede sacar la billetera?				
2. Levantarse, ¿puede usted?				
A) Levantarse desde una silla recta sin usar sus brazos como apoyo?				
3. Alimentarse, ¿puede usted?				
A) Cortar carne				
B) llevar a su boca una taza o vaso lleno				
C) exprimir un limón?				
4. Caminar, ¿puede usted?				
A) Caminar fuera de casa en terreno plano				
B) Subir cinco escalones(o un piso)				
5. Higiene,				

¿Puede usted?				
A)Lavarse y secarse todo el cuerpo				
B)Abrir y cerrar el caño				
C)Sentarse y levantarse del baño(inodoro)				
D)enjabonarse la espalda				
6.Alcanzar, ¿puede usted?				
A)Peinarse				
B)Bajar un paquete de 2KG. Ubicado más alto que su cabeza.				
7. Agarrar, ¿puede usted?				
A)Abrir puertas de carro con botones de presión				
B)Abrir frascos con tapa rosca (abiertos previamente)				
C)Escribir con lápiz o lapicero (no sé escribir)				
8.Actividades, ¿puede usted?				
A)Manejar un carro No manejo				
B)Hacer mandados o ir de compras a la tiendas				
9.Sexo, ¿puede usted?	SIN DIFICULTAD	CON INCOMODIDAD	LIMITADO	IMPOSIBLE
A)Realizar relaciones sexuales No tengo pareja				

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____, paciente del servicio de Reumatología del _____ atendido por el Dr Hugo Novoa Buendía, me ha informado sobre la investigación que esta realizando, acepto se utilice la información contenida en mi historia clínica, para la investigación **Factores de riesgo y comorbilidad cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide Lima-2006**, manteniendo la confidencialidad de mi identidad y de información no necesaria para la investigación.

FECHA:...../...../.....

Firma de la paciente

Firma del Investigador

ANEXO N° 4

Definiciones

Factor de riesgo : Un factor de riesgo es cualquier característica o circunstancia detectable de una persona o grupo de personas que se sabe asociada con un aumento en la probabilidad de padecer, desarrollar o estar especialmente expuesto a un proceso mórbido. Estos factores de riesgo (biológicos, ambientales, de comportamiento, socio-culturales, económicos..) pueden sumándose unos a otros, aumentar el efecto aislado de cada uno de ellos produciendo un fenómeno de interacción.

Comorbilidad : entidad nosológica presente junto a otra morbilidad o enfermedad previa o simultánea.

Variable independiente : La variable independiente es aquella propiedad de un fenómeno a la que se le va a evaluar su capacidad para influir, incidir o afectar a otras variables.

La variable independiente asignada o seleccionada es la que el investigador no puede modificar, pero se desea saber si influye sobre la variable dependiente. No son manipulables.

Variable dependiente : La variable dependiente puede ser definida como los cambios sufridos por los sujetos como consecuencia de la manipulación de la variable independiente por parte del experimentador.

Índice de masa corporal (IMC) : menor 18 (desnutrición), 18-25 (normal), 25-27 (sobrepeso), mayor 27 (obesidad).

Hipertensión arterial (HTA)(37)

- historia de hipertensión diagnosticada y tratada con medicación, dieta, y/o ejercicio.
- presión arterial sistólica mayor de 140 mm/Hg o presión arterial diastólica mayor de 90 mm/Hg en por lo menos 2 ocasiones.
- uso actual de terapia anti hipertensiva farmacológica.

Tabaquismo 1 : paquetes por año (pack years), que es equivalente a 20 cigarrillos fumados por día por un año. (44)

Tabaquismo 2 (37)

historia de consumo de tabaco en el pasado. Categorías :

- actual : consumo de tabaco dentro de(1) mes de la evaluación.
- reciente : no consumo de tabaco dentro de 1 mes y 1 año al momento de la evaluación.
- antiguo : no consumo de tabaco mayor de 1 año al momento de la evaluación.
- Nunca ha consumido tabaco.

Dislipidemia :(37)

- historia de dislipidemia diagnosticada y/o tratada por un médico.
- Colesterol total : mayor de 200 mg/dl.
- Colesterol HDL : menor de 40 mg/dl.
- Colesterol LDL : mayor o igual de 130 mg/dl.
- Triglicéridos : mayor de 150 mg/dl.

Glucosa sérica : 70-110 mg/dl.

Diabetes : historia de diabetes, necesidad de antidiabéticos, o glicemia en ayunas mayor de 126 mg/dl (37)

Fibrinógeno : VN 200-400 mg/dl

Homocisteína sérica : 5-18 nmol/ml

Proteína C reactiva : VN 0.0-0.5 u/ml

Velocidad de sedimentación globular : hombres 7 mm/h , mujeres 13 mm/h (westerngreen)

IMC (indice de masa corporal), HTA (hipertension arterial), mmhg (milímetros de mercurio), colesterol LDL (colesterol de baja densidad), colesterol HDL(colesterol de alta densidad), mm/h (milímetros por hora), mg/dl (miligramos por decilitro), nmol/ml (nanomoles por mililitro), u/ml (unidades por mililitro).